

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Radang (Inflamasi) adalah suatu mekanisme proteksi dari dalam tubuh terhadap gangguan luar atau infeksi (Wibowo & Gofir, 2001). Pada keadaan inflamasi jaringan di tempat cedera akan merespon rangsangan baik fisik maupun kimiawi yang bersifat merusak. Rangsangan ini berakibat pada pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin, prostaglandin dan leukotrin yang dapat menimbulkan reaksi radang (Katzung, 2002). Mediator-mediator inflamasi tersebut bertanggung jawab menimbulkan reaksi radang dengan gejala *calor*, *rubor*, *dolor* dan *functiolaesa* (Wilmana & Gans, 2007).

Hasil penelitian menyebutkan spesies teripang pasir (filum *Echinodermata*) (Sendih & Gunawan, 2006) mengandung senyawa flavonoid (Bordbar *et al.*, 2011). Sehingga teripang memiliki prospek untuk diisolasi dan dimanfaatkan dalam bidang pengobatan karena aktivitas farmakologi senyawa yang terkandung dalam teripang tersebut (Saleh *et al.*, 2009).

Flavonoid memiliki efek terhadap berbagai macam organisme yang sangat beragam. Efek terapeutik yang ditimbulkan merupakan akibat pengaruh efek flavonoid terhadap metabolisme asam arakhidonat (Schneider & Bucar, 2005). Beberapa golongan flavonoid telah dibuktikan memiliki efek antiradang (Evans, 2002) khususnya golongan flavonoid dalam bentuk glikosida dengan menghambat *cyclooxygenase-2* (COX-2) (Kim *et al.*, 1998; González-Gallego *et al.*, 2007). Dengan demikian, flavonoid dapat digunakan sebagai parameter untuk mengetahui efek antiradang. Flavonoid dalam bentuk glikosida memiliki sifat polar sehingga dapat larut dalam pelarut air dan alkohol (Trease & Evan, 1987). Penelitian ini mencoba menguji apakah ekstrak air teripang pasir (*Holothuria scabra*) poten sebagai agen antiradang pada tikus jantan yang diinduksi karagenin sebagai agen yang dapat menyebabkan radang.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut diatas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan dalam penelitian ini yaitu apakah ekstrak air teripang pasir (*Holothuria scabra*) memiliki efek antiradang terhadap tikus jantan yang diinduksi karagenin?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiradang ekstrak air teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap tikus jantan yang diinduksi karagenin.

D. Tinjauan Pustaka

1. Hewan Teripang Pasir (*Holothuria Scabra*)

a. Sistematika

Filum : *Echinodermata*
 Kelas : *Holothuroidea*
 Subkelas : *Aspidochirotacea*
 Ordo : *Aspidochirotida*
 Famili : *Holothuriidae*
 Genus : *Holothuria*
 Species : *Holothuria scabra* (Sendih & Gunawan, 2006).

b. Kandungan Kimia

Berdasarkan hasil penelitian spesies teripang pasir mengandung senyawa holothurin (Dang *et al.*, 2007) yang merupakan glikosida triterpen (Stonik, 1986), glycosaminoglycan, lectin, steroidal sapogenins, fenol dan flavonoid (Bordbar *et al.*, 2011).

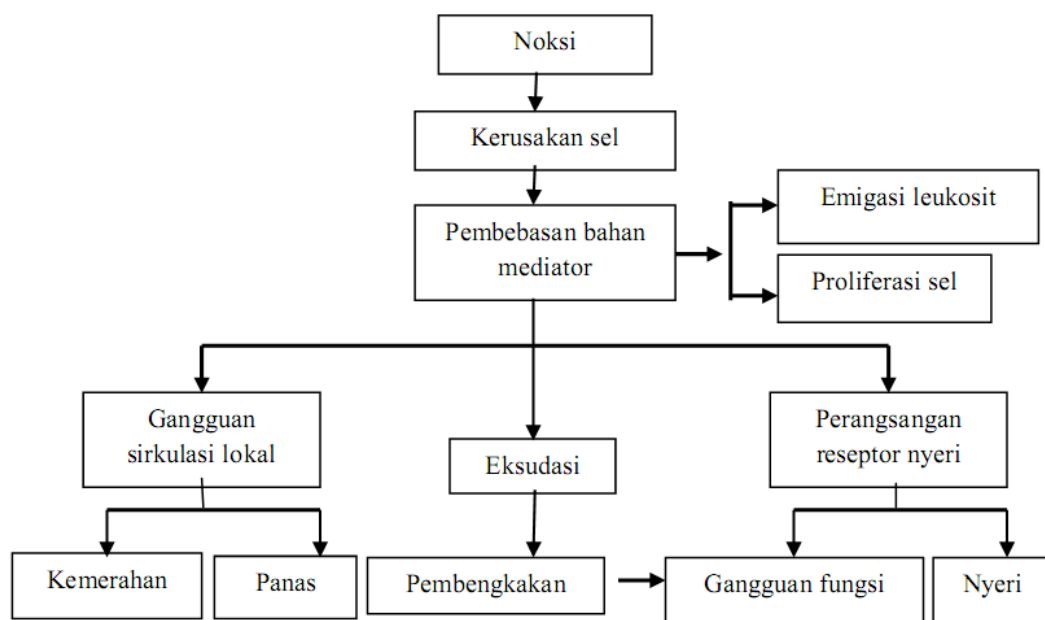
c. Khasiat

Senyawa bioaktif yang terdapat pada teripang diketahui memiliki efek biologi luas seperti antikanker atau sitotoksik, hemolitik, antibakteri, antijamur dan anti inflamasi (Kustiariyah, 2007). Steroid pada teripang pasir dapat mempengaruhi testosteron, fenol dan flavonoid pada teripang berkhasiat sebagai

antioksidan (Memelona *et al.*, 2007). Senyawa holothurin pada teripang pasir memiliki efek antiinflamasi pula (Kustiariyah, 2007).

2. Inflamasi (Radang)

Inflamasi merupakan suatu respons protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak atau zat-zat mikrobiologik. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur derajat perbaikan jaringan (Mycek *et al.*, 2001). Inflamasi biasanya dibagi dalam tiga fase yaitu fase akut, reaksi lambat, dan fase proliferaatif kronik. Fase akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan dengan ciri vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler. Reaksi lambat adalah tahap subakut dengan ciri infiltrasi sel leukosit dan fagosit. Sedangkan fase proliferaatif kronik terjadi saat degenerasi dan fibrosis (Wilmana & Gans, 2007). Inflamasi kronis melibatkan keluarnya sejumlah mediator yang tidak menonjol dalam respon akut (Katzung, 2002). Gejala proses inflamasi yang sudah dikenal meliputi *calor*, *rubor*, *tumor*, *dolor* dan *functiolaesa* (Wilmana & Gans, 2007).



Gambar 1. Patogenesis dan Gejala Peradangan (Mutschler, 1986).

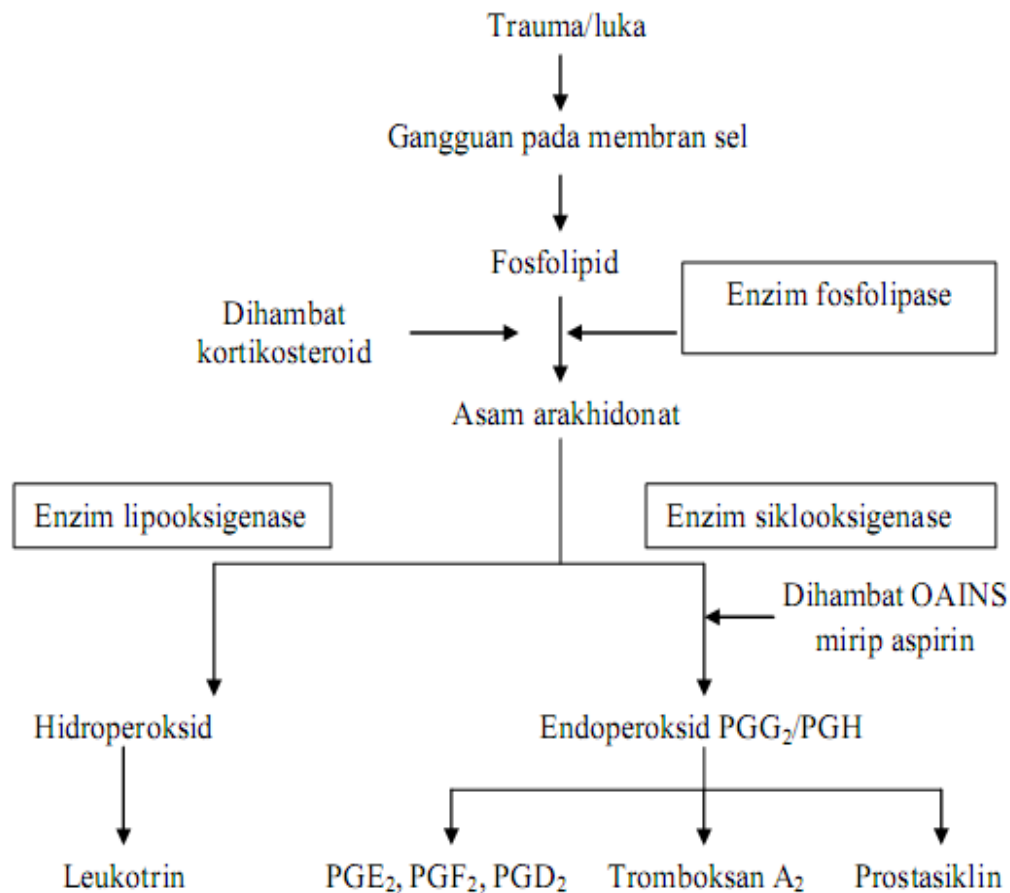
Radang disebabkan oleh pengaruh noksi dari berbagai jenis jaringan ikat pembuluh yang bereaksi dengan cara yang sama pada tempat kerusakan (Gambar

1). Noksi dapat berupa noksi kimia, noksi fisika, infeksi dengan mikroorganisme atau parasit. Gejala reaksi meradang di antaranya adalah kemerahan (*rubor*), pembengkakan (*tumor*), panas meningkat (*calor*), nyeri (*dolor*), dan gangguan fungsi (*functiolaesa*). Gejala-gejala tersebut merupakan akibat dari gangguan aliran darah yang terjadi akibat kerusakan pembuluh darah pada jaringan tempat cedera, gangguan keluarnya plasma darah (eksudasi) ke dalam ruang ekstrasel akibat meningkatnya permeabilitas kapiler dan perangsangan reseptor nyeri. Reaksi ini disebabkan oleh pembebasan bahan-bahan mediator (histamin, serotonin, prostaglandin, dan kinin). Gangguan aliran darah lokal dan eksudasi seringkali menyebabkan emigrasi sel-sel darah menuju ekstrasel serta proliferasi dan fibroblas (Mutschler, 1986).

3. Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS)

Tujuan utama dari pengobatan inflamasi ini yaitu meringankan rasa nyeri, yang biasanya menjadi gejala awal yang timbul dan keluhan utama terus menerus dari pasien serta memperlambat atau membatasi proses perusakan jaringan. Obat-obat antiradang, analgesik, dan antipiretik merupakan suatu kelompok senyawa yang heterogen yang sering tidak berkaitan secara kimiawi (walaupun kebanyakan di antaranya merupakan asam organik), namun mempunyai kerja teraupetik dan efek samping tertentu yang sama (Roberts & Morrow, 2002).

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat-obat yang bekerja dengan mekanisme menghambat sintesis prostaglandin tanpa menghambat pembentukan eikosanoid seperti leukotrien yang berperan juga dalam peradangan (Roberts & Morrow, 2008). Berbeda dengan golongan kortikosteroid yang menghambat pembentukan asam arakhidonat melalui peningkatan sintesis lipokortin-1 yang merupakan inhibitor fosfolipase A2 yang bekerja mengkatalisis pembentukan asam arakhidonat. Penghambatan asam arakhidonat dapat mencegah terbentuknya mediator inflamasi baik yang melalui jalur siklooksigenase maupun lipooksigenase. Oleh karena itu kortikosteroid memiliki aksi yang lebih luas dan lebih poten dibandingkan OAINS yang hanya menghambat jalur siklooksigenase (Ikawati, 2006).



Gambar 2. Biosintesis Prostaglandin (Wilmana dan Gans, 2007)

Produksi prostaglandin akan meningkat apabila sel mengalami kerusakan. Secara *in vitro* terbukti bahwa prostaglandin E₂ (PGE₂) dan prostasilin (PGI₂) dalam jumlah nanogram menimbulkan eritema, vasodilatasi, dan peningkatan aliran darah lokal. Histamin dan bradikinin dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, tetapi efek vasodilasinya tidak besar. Dengan penambahan sedikit prostaglandin, efek eksudasi histamin plasma dan bradikinin menjadi lebih jelas. Migrasi leukosit ke jaringan radang merupakan aspek penting dalam proses inflamasi. Prostaglandin sendiri tidak bersifat kemotaktik, tetapi produk lain dari asam arakidonat yakni leukotrien B₄ merupakan zat kemotaktik yang sangat poten. Prostaglandin mempunyai banyak efek, termasuk diantaranya adalah eritema, vasodilatasi, peningkatan aliran darah lokal, menyebabkan sensitasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi. Prostaglandin maupun leukotrien bertanggung jawab bagi sebagian besar dari gejala peradangan.

Siklooksigenase (COX) terdapat dalam dua isoform yang disebut COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 esensial dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Aktivasi COX-1 pada mukosa lambung menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Sedangkan enzim COX-2 memiliki fungsi fisiologis di ginjal, jaringan vaskular dan pada proses perbaikan jaringan (Gambar 2) (Wilmana & Gans, 2007). Dalam keadaan normal COX-2 tidak terdapat di jaringan, tetapi dibentuk oleh sel-sel radang selama proses peradangan. Kadarnya dalam sel meningkat sampai 80 kali (Tjay & Rahardja, 2002). Tromboksan A_2 yang disintesis trombosis oleh COX-1 dapat menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin yang disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskuler dapat melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek antiproliferatif (Wilmana & Gans, 2007).

Diklofenak adalah derivat sederhana dari asam fenilasetat, menyerupai *flurbiprofen* dan *melcofenamat*. Obat ini adalah penghambat siklooksigenase yang relatif non-selektif dan kuat, juga mengurangi bioavailabilitas asam arakidonat (Katzung, 2002). Derivat-fenilasetat ini termasuk NSAID yang terkuat daya antiradang dengan efek samping yang kurang kuat dibandingkan dengan obat lainnya (indometasin, piroxicam) (Tjay & Rahardja, 2002).

Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek lintas awal (*first-pass effect*) sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-2 jam, diklofenak diakumulasi di cairan sinovia sehingga efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut (Roberts & Morrow, 2008).

E. Landasan Teori

Pada beberapa penelitian diketahui bahwa teripang pasir mengandung flavonoid (Memelona *et al.*, 2007). Beberapa golongan flavonoid telah dibuktikan memiliki efek antiradang (Evans, 2002) dengan menghambat enzim siklooksigenase atau lipoksigenase yang dapat mengkatalis metabolisme asam

arakhidonat (Schneider & Bucer, 2005). Flavonoid dalam bentuk glikosida memiliki sifat polar sehingga dapat larut dalam pelarut air dan alkohol (Trease & Evan, 1987). Senyawa holothurin yang bersifat sangat polar (Riguera *et al.*, 1997). pada teripang memiliki efek antiinflamasi pula (Kustiariyah, 2007). Sehingga perlu dibuktikan efek antiradang ekstrak air teripang pasir (*Holothuria scabra*) terhadap tikus jantan yang diinduksi karagenin 1%.

F. Hipotesis

Ekstrak air teripang pasir (*Holothuria scabra*) mempunyai efek antiradang pada tikus jantan yang diinduksi karagenin 1%.